Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Breslau

Untersuchungen zur Frage der Verteilung und der Bindungsart des Calciums im Muskel

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der Medizin und Chirurgie

der Hohen Medizinischen Fakultät der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau

Vorgelegt von

Else Eisenreich-Weise

Breslau 1934

Druck von Friedr. Vieweg & Sohn Akt.-Ges., Braunschweig

1934

Gedruckt mit Genehmigung der Hohen Medizinischen Fakultät
der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau

Berichterstatter: Prof. Dr. Riesser

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderdruck aus „Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie",
Band 176, Heft 4/5, Seite 367—377

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543114_0134

Nachdem Ringer (1884) bewiesen hatte, daß die Erregbarkeit und Lebensfähigkeit des Muskels von dem Elektrolytgehalt der umgebenden Flüssigkeit abhängig ist, beschäftigten sich viele Forscher mit der Art und Wirkungsweise der Elektrolyte auf den Muskel. Loeb[1] suchte als erster diese Fragen im Sinne von physiko-chemischen Vorgängen zu deuten, dann folgten Höber[2] und Overton[3], die beide bewiesen, daß unter physiologischen Bedingungen die Wirkungen der Ionen als kolloidchemische Vorgänge anzusehen sind, auch ohne, wie es Loeb behauptet hatte, mit den Eiweißkörpern eine Verbindung einzugehen. Hofmeister hatte ja gezeigt, daß Neutralsalze der Alkalien den physikalisch-chemischen Zustand von Eiweißkörpern verändern können. Die Alkalien und Erdalkalien können die Eiweißstoffe im Sinne der Quellung oder Entquellung beeinflussen. Entquellung bedeutet für die Muskelfasergrenzschicht Permeabilitätsverminderung und Quellung bedeutet Permeabilitätssteigerung. Diese Fragen sind eingehend von Embden[4] und seinen Schülern[5, 6, 7] behandelt worden.

Hinsichtlich der kaum noch übersehbaren Zahl von Untersuchungen, die sich mit der Wirkung der Elektrolyte und Elektrolytgemische sowie der einzelnen Ionen auf die Biokolloide befassen, dürfen wir auf die zusammenfassende Darstellung in Höbers Buch: Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe, verweisen.

Die Frage, an welcher Stelle die Ionen den Muskel angreifen, ist von Höber und Overton so entschieden worden, daß die Elektrolyte selbst nicht die Muskelfasergrenzschichten durchdringen, während Embden und seine Schüler glauben, daß der Wirkungsort mehrerer Elektrolyte erst im Muskelinnern liegt, die Grenzschichten also die Elektrolyte durchtreten lassen müssen.

---

[1] Loeb: Pflügers Arch. **75**, 303 (1899). — [2] Höber: Ebenda **106**, 599 (1905). — [3] Overton: Ebenda **105**, 176 (1904). — [4] Embden u. Adler: Z. physiol. Chem. **118**, 1 (1922). — [5] Vogel, Hans: Ebenda, S. 50. — [6] Simon, Max: Ebenda, S. 96. — [7] Berendt, Hans: Ebenda, S. 123.

Ebenfalls Embden und seine Schüler waren es, die die Wirkung des Ca auf die chemischen Vorgänge im Muskel neben seinen kolloidchemischen Wirkungen untersuchten[8] und feststellten, daß es die „Lactacidogensynthese" begünstigt. Auch dabei fand man, daß die Mg-, K-, Ammonium- und Na-Ionen eine dem Ca antagonistische Wirkung ausübten[9]. In allen diesen Untersuchungen handelt es sich um eine, bestimmte Elektrolyte enthaltende Umgebungsflüssigkeit, in keinem Falle wurden die im Muskel physiologisch vorhandenen Elektrolyte ihrer Konzentration und Wirksamkeit nach untersucht. In allen Fällen wirkten die Alkalien und Erdalkalien als Neutralsalzlösungen. Sind sie aber in dieser oder ähnlicher Form im Muskel überhaupt vorhanden? In welcher Bindungsform könnten sie sonst im Muskel vorkommen? In welchem Zustande üben sie ihre physiologische Wirksamkeit aus? Diese Fragen in bezug auf das Ca sollen in folgenden Untersuchungen näher betrachtet werden.

1. Versuche über Ca-Bindung im ruhenden und ermüdeten Muskel.

Als Versuchstiere wurden Ratten verwendet. Zuerst wurde das Gesamt-Ca im Rattenmuskel bestimmt. Die Methode war folgende: Ein Teil der Muskulatur der hinteren Extremitäten wurde abgewogen, im Trockenschrank getrocknet und im Platintiegel oder im Quarztiegel verascht, bis nur noch ein geringer weißer Rückstand zu sehen war. Dieser wurde mit dreimal 2 ccm verdünnter HCl oder mit 20%iger Essigsäure aufgenommen, die Lösung auf 10 ccm aufgefüllt, dann mit Ammoniak alkalisch und mit Essigsäure wieder schwach sauer gemacht. In dieser Lösung wurde das Ca nach de Waard bestimmt. Auch wir machten die Erfahrung, daß eine vollkommene Fällung des Ca mit gesättigter Ammoniumoxalatlösung erst nach 10 Stunden stattgefunden hat. Die Werte sind auf Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1. Gesamtcalcium im Muskel der normalen Ratte.

Versuch	Datum	Ca-Gehalt bezogen auf g frischen Muskels in mg%	Menge des verarbeiteten Muskels in g	Aufgenommen mit
1	16. II. 1933	6,4	2,71	Verdünnter Essigsäure
2	3. V. 1933	7,0	1,53	„ „
3	11. V. 1933	5,26	2,18	HCl 2%
4	12. V. 1933	4,97	2,11	HCl 2%
5	15. V. 1933	4,31	1,16	HCl 2%
6	27. V. 1933	4,93	0,81	HCl 2%

Die Werte für das Gesamtcalcium im Rattenmuskel liegen also zwischen 4,3 und 7 mg%, sie stimmen annähernd mit denen von Cl. M. Burns[10] sowie von Riesser und Salomon[11] gefundenen überein. Besser

[8] Lange: Z. physiol. Chem. **137**, 105 (1924). — [9] Emmerich u. Lange: Z. physiol Chem. **141**, 242 (1925). — [10] Burns, Cl. M.: Biochem. J. by A. Harden and R. Haringtón, University of Durham, Nov. 1932. — [11] Riesser u. Salomon: Arch. f. exper. Path. **175**, 38 (1934).

übereinstimmende Werte sind wohl nur bei Tieren eines Wurfes, die vom ersten Tage an genau dieselbe Kost erhalten haben, zu erzielen. Denn daß der Ca-Gehalt der Nahrung eine beachtenswerte Rolle für die Ca-Menge im Muskel spielt, läßt sich aus den Versuchen von Riesser und Salomon schließen.

Die Abhängigkeit der Erregbarkeit des Muskels von der Calciumionenkonzentration der Umgebungsflüssigkeit und die Tatsache der spezifischen Wirkung des Calciums auf die Nervendigungen[12] machten es wahrscheinlich, daß in der Menge des diffusiblen Ca-Salzes im Muskel das ausschlaggebende Moment für die Erregbarkeit des normalen Muskels zu sehen sei. Sollte diese Annahme für die Warmblüter Berechtigung haben, so mußte im ruhenden Muskel der Ratte eine bestimmte Menge von diffusiblem Ca-Salz gefunden werden.

Die Methode war folgende: Von der frisch getöteten Ratte wurden die Muskeln der hinteren Extremitäten fein zerschnitten bzw. mit flüssiger Luft zerkleinert und $^1/_2$ bis $^3/_4$ Stunden lang mit einer bestimmten Menge 0,9%iger Kochsalzlösung geschüttelt. Der einfacheren Berechnung halber wurden 10mal so viel Kubikzentimeter Kochsalzlösung verwendet als Gramm frischen Muskels vorhanden waren. Danach wurde die Kochsalzlösung durch ein Kollodiumultrafilter nach Bechhold filtriert, um eine eiweißfreie Lösung zu erhalten, und in dem Ultrafiltrat wurde das Calcium bestimmt. Das Kollodiumultrafilter adsorbierte das Ca nicht, denn die Mikronalyse ergibt vor und nach der Ultrafiltration einer Ca-Lösung dieselben Werte. Um jedoch eine Verdünnung der Ca-haltigen Flüssigkeit durch das Wasser im feuchten Ultrafilter auszuschalten, wurde von der filtrierten Flüssigkeit die erste Menge von etwa 4—6 ccm fortgegossen und dann das Ca im folgenden Ultrafiltrat erst bestimmt. Es wurde jedesmal die Eiweißprobe im Ultrafiltrat gemacht, die negativ ausfiel. Die Ca-Bestimmung wurde ebenfalls nach de Waard ausgeführt.

Die Bestimmungen ergaben, daß sich in dem Muskel der ruhenden Ratte keine mikroanalytisch bestimmbare Menge von ultrafiltrablem Ca finden läßt, die oben geäußerte Annahme konnte also für den Warmblüter keine Berechtigung haben. Es mußte untersucht werden, ob überhaupt und unter welchen anderen physiologischen Bedingungen etwa Ultra-Ca im Muskel auftreten kann.

Der Muskel wurde daher im stark ermüdeten Zustande untersucht, d. h. die Ratte mußte etwa 5 bis 6 Stunden lang in einer sich langsam drehenden Trommel laufen. Sie wurde dann getötet und die Muskulatur der hinteren Extremitäten schnell nach der genannten Methode für die Bestimmung von ultrafiltrierbarem Ca verarbeitet. Aus der Tabelle 2a ist zu ersehen, daß eine Bestimmung des Ultra-Ca beim stark ermüdeten, aber noch erholungsfähigen Tiere positive Werte ergibt. Tabelle 2b zeigt die Werte an Ultra-Calcium im Muskel neben dem Gesamtcalciumgehalt des Muskels desselben Tieres. In dem ermüdeten Muskel hat also ein Teil des Muskel-Ca seine Zustandsform geändert, d. h. das Ca ist aus der nicht ultrafiltrierbaren Form in die filtrierbare übergegangen, denn das Gesamt-Ca im Muskel ist unverändert geblieben. Die Ca-Werte im Blutserum der ermüdeten Ratte stimmen mit denen im Serum des Ruhetieres überein. Es kann also ein Übergehen

[12] Höber: Pflügers Arch. **182**, 105 (1920); Taubmann: Arch. f. exper. Path. **161**, 621 (1931) und **174**, 476 (1934).

Tabelle 2a. Ultrafiltrables Calcium im Muskel der ermüdeten Ratte.

Versuch	Datum	Menge diffusiblen Ca bez. auf frischen Muskel in mg%	Menge des verarbeiteten Muskels in g	Laufzeit
1	14. VI. 1933	3,0	1,69	$6^1/_2$ Stunden
2	30. V. 1933	2,0	1,25	$6^1/_2$ „
3	19. V. 1933	2,5	1,66	Nicht notiert
4	29. IV. 1933	1,5	2,9	5 Stunden

Tabelle 2b. Ultrafiltrables Calcium und Gesamtcalcium im Muskel der ermüdeten Ratte.

Versuch	Datum	Diffusibles Ca bez. auf frischen Muskel in mg%	Gesamt-Ca bez. auf g frischen Muskels in mg%	Menge des verarbeiteten Muskels in g	Laufzeit
1	17. V. 1933	3,7	4,5	1,86	$4^1/_2$ Stunden
2	22. V. 1933	2,2	5,3	1,41	$3^1/_2$ „
3	24. V. 1933	1,0	5,7	1,47	5 „
4	20. VI. 1933	3,0	5,6	1,11	Nicht notiert

von Ultra-Ca aus dem Blutserum in das Muskelserum nicht stattgefunden haben. Die Mengen des Ultra-Ca im ermüdeten Muskel scheinen, wie aus der Tabelle ersichtlich, nicht von dem Grade der Ermüdung abhängig zu sein, denn dieser war, trotz verschiedener Laufzeiten, stets derselbe, d. h. derjenige der Erschöpfung. Es müssen auch individuelle Faktoren mitspielen.

Embden nahm an, daß die schwer löslichen Phosphate durch die Säuerung des Muskels bei der Ermüdung in löslichere Formen gebracht würden und dann im begünstigenden Sinne auf die „Lactacidogensynthese" wirken könnten. Dann müßte eine dem Muskel zugesetzte angesäuerte Kochsalzlösung mit annähernd demselben oder noch niedrigerem p_H, wie es der ermüdete Muskel hat, ebenfalls diffusibles Ca enthalten. Wenn dem Muskelbrei von der ermüdeten Ratte 0,9%ige Kochsalzlösung zugesetzt wird, so hat die Lösung ein p_H von 6,2. Die dem Muskelbrei eines ruhenden Tieres zugesetzte Kochsalzlösung wurde mit verdünnter Essigsäure auf ein p_H von 5,4 bzw. 5,0 gebracht. $CaCO_3$ und $Ca_3(PO_4)_2$ müßten bei diesem p_H in Lösung gehen. Selbst bei längerem, bis vierstündigem, Stehen konnte aber auf diese Weise kein Ca in der Kochsalzlösung gefunden werden.

2. Bindung des Calciums am Muskeleiweiß.

Um der Frage der Bindungsart des Calciums im Muskel näherzukommen, wurde dem Brei von Muskel ein neutrales Ca-Salz zugesetzt und untersucht, in welchen Mengen, unter welchen Bedingungen und in welcher Form die Aufnahme von Ca im Muskel vor sich geht. Die Methode war folgende: Der fein zerschnittenen Muskulatur der Hinterbeine wurde Kochsalzlösung mit steigendem Ca-Gehalt zugesetzt. Die Lösung wurde

aus verschiedenen Mengen von 0,9%iger Kochsalzlösung und einer äquimolekularen, also 1,7%igen, $CaCl_2$-Lösung in verschiedenem Verhältnis gemischt. Die Lösung blieb also trotz des steigenden Ca-Gehaltes isotonisch. Der Muskelbrei blieb unter wiederholtem Schütteln $^1/_2$ Stunde lang in der Flüssigkeit. Diese wurde dann zentrifugiert und ultrafiltriert. In dem Ultrafiltrat wurde das Ca nach de Waard bestimmt. Der Ca-Gehalt der Lösung wurde auch vor der Berührung mit dem Muskel jedesmal analysiert. Die Differenz zwischen der anfangs bestimmten Ca-Lösung und der ultrafiltrierten zeigte an, wieviel Ca der Muskel aus der Lösung aufgenommen hatte.

Ähnliche Versuche sind zuerst wohl von Freudenberg und György[13] an Knorpel und am Gehirn gemacht worden. An intakten Muskeln arbeiteten Pfaundler[14] sowie Abderhalden[15]. Die Ergebnisse meiner Versuche sind auf Tabelle 3 zusammengestellt. Setzt man den Ca-Gehalt der zu-

Tabelle 3. Calciumaufnahme des frischen Muskels (Muskelbrei).

Versuch	Datum	Ca-Gehalt der Lösung vor Berührung mit dem Muskelbrei in mg%	Ca-Gehalt der Lösung nach Berührung mit dem Muskelbrei in mg%	Ca-Aufnahme d. Muskels bez. auf frischen Muskel in mg%	Menge des verarbeiteten Muskels in g
1	5. IX. 1933	4,4	2,6	18	2,24
2	22. IX. 1933	10,3	7,1	32	1,18
3	25. IX. 1933	10,3	7,3	30	1,90
4	25. IX. 1933	10,3	7,0	33	2,17
5	5. IX. 1933	16,8	13,0	38	2,21
6	6. IX. 1933	17,6	13,4	42	1,26
7	3. X. 1933	20,6	15,8	48	3,26
8	6. IX. 1933	27,8	22,3	55	1,17
9	21. IX. 1933	29,2	21,8	74	1,48
10	8. IX. 1933	40,6	31,2	94	1,88
11	6. X. 1933	50,8	40,0	108	3,01
12	8. IX. 1933	59,4	46,1	133	1,44
13	9. IX. 1933	567	476	910	1,76

gesetzten Lösung und die Ca-Aufnahme des Muskels ins Verhältnis, so ergibt sich eine lineare Kurve (Abb. A), wie sie einer einfachen Adsorption entsprechen würde.

Die Dauer der Einwirkung der Ca-Lösung spielt für die Größe der Aufnahme keine Rolle. Der Muskelbrei blieb im allgemeinen $^1/_2$ Stunde in der Ca-Lösung liegen. Nach 1 und 2 Stunden und ebenso nach 4 Stunden hatte der Muskel die gleichen Mengen aufgenommen. Ebenso ist die Temperatur ohne wesentlichen Einfluß. Es wurden Versuche mit derselben

[13] Freudenberg u. György: Biochem. Z. **110**, 299 (1920); **115**, 96 (1921); **118**, 50 (1921). — [14] Pfaundler: Handb. d. Kinderheilkunde **60**, 123 (1904). — [15] Abderhalden u. Gellhorn: Pflügers Arch. **196**, 584 (1921).

Ca-Konzentration in der Außenflüssigkeit bei 10, 20, 30 und 40° gemacht. Die Werte waren innerhalb der Fehlergrenzen gleich groß, wie Tabelle 4 zeigt. Im allgemeinen wurden dann die Versuche bei 20° ausgeführt.

Eine naheliegende Erklärung der Ca-Aufnahme wäre die, daß das Ca mit den Phosphaten des Muskelbreies ein schwer lösliches Salz bildet und ausfällt. Zur Klärung dieser Frage wurden folgende Versuche angestellt: Der fein zerschnittene Rattenmuskel wurde dreimal mit physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen, wobei die Hauptmenge der Phosphate gemäß kolorimetrischer Bestimmung (nach Fiske und Subbarow) mit der Kochsalzlösung entfernt wurde. Der ausgewaschene Muskel wurde mit einer calciumhaltigen Lösung versetzt und die Bestimmung ergab, daß er die gleichen Mengen Ca aus der Lösung aufnahm wie der nicht ausgewaschene Muskel. Die Versuche sind auf Tabelle 5 zusammengestellt.

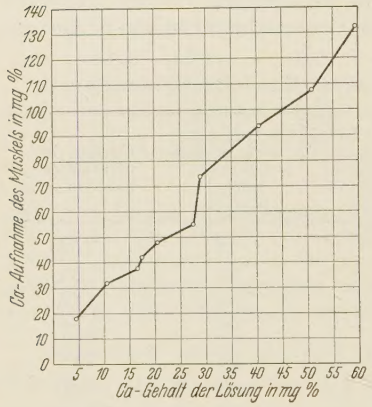

Abb. 1.

Wenn es sich um eine lockere Adsorption des Ca handelt, dann muß der Muskel sein gesamtes Ca an reine Kochsalzlösung wieder abgeben. Der gewogene Muskelbrei wurde mit einer Ca-haltigen Lösung versetzt, $^1/_2$ Stunde stehengelassen, zentrifugiert und aus der abgemessenen Lösung die Ca-Aufnahme des Muskels bestimmt. Dann wurde der Muskel in 0,9 %ige Na Cl-Lösung gebracht, $^1/_2$ Stunde stehengelassen, zentrifugiert und in der abgegossenen Kochsalzlösung wiederum das Ca bestimmt. Danach wurde der Muskel ein zweites Mal mit 0,9 %iger Kochsalzlösung

Tabelle 4. Calciumaufnahme des frischen Muskels bei verschiedenen Temperaturen.

Versuch	Datum	Ca-Gehalt der Lösung vor Berührung mit dem Muskelbrei in mg%	Ca-Gehalt der Lösung nach Berührung mit dem Muskelbrei in mg%	Ca-Aufnahme des Muskels bez. auf frisch. Muskel in mg%	Temperatur in ° C	Menge des verarbeiteten Muskels in g
1	21. IX. 1933	29,6	23,6	60	10	1,5
2	21. IX. 1933	29,6	21,8	78	20	1,48
3	21. IX. 1933	29,6	20,7	87	30	1,75
4	22. IX. 1933	10,3	6,5	38	10	1,08
5	22. IX. 9133	10,3	7,1	32	20	1,18
6	22. IX. 1933	10,3	7,2	31	30	0,8
7	27. IX. 1933	10,3	7,1	32	10	1,26
8	28. IX. 1933	10,3	7,6	27	40	1,35

ausgewaschen und nach halbstündigem Stehen das Ca in der abgegossenen NaCl-Lösung bestimmt. In der Kochsalzlösung, mit der der Muskel ein drittes Mal ausgewaschen wurde, waren die Ca-Mengen kaum noch mikroanalytisch zu bestimmen. Tabelle 6a zeigt, daß das Ca nur bis zu einer bestimmten Menge wieder an die Kochsalzlösung abgegeben wird. Außerdem

Tabelle 5. Calciumaufnahme des frischen Muskels und des dreimal ausgewaschenen Muskels.

Versuch	Datum	Ca-Gehalt der Lösung vor Berührung mit dem Muskelbrei in mg%	Ca-Gehalt der Lösung nach Berührung mit dem Muskelbrei in mg%	Ca-Aufnahme des Muskels bezogen auf frischen Muskel in mg%	Zustand des Muskels	Menge des verarbeiteten Muskels in g
			A. Ratten.			
1	9. IX. 1933	567	476	910	nicht ausgewaschen	1,76
2	9. IX. 1933	567	470	970	dreimal „	1,93
3	6. XI. 1933	9,1	6,9	22	nicht „	2,36
4	6. XI. 1933	9,1	6,6	25	dreimal „	2,45
			B. Kaninchen.			
1	13. IX. 1933	55,4	47,6	78	nicht ausgewaschen	3,69
2	13. IX. 1933	55,4	48,2	72	dreimal „	5,83

sieht man, daß sich der Ca-Gehalt des Muskels mit dem Ca-Gehalt der Waschflüssigkeit nicht in ein konstantes Verhältnis setzt, was für reine Diffusionsvorgänge Voraussetzung wäre.

In Versuch 1 der Tabelle 6a z. B. hatte der Muskelbrei aus einer 10 mg% Ca enthaltenden Lösung 26 mg%, bezogen auf Feuchtgewicht,

Tabelle 6a.

Calciumabgabe des mit Calcium angereicherten frischen Muskels.

Versuch	Datum	Ca-Aufnahme des frischen Muskels in mg%	Ca-Abgabe bei einer Auswaschung in mg%	Ca-Abgabe bei zwei Auswaschungen in mg%	Ca-Abgabe bei drei Auswaschungen in mg%	Ausgerechneter Ca-Rest im Muskel (einschließlich praeform. Calcium) in mg%	Tatsächlicher Ca-Rest im verarbeiteten Muskel in mg%
1	30. IX. 1933	26	12,3	6,6	2	9 — 10	10
2	3. X. 1933	48	27,0	8,0	4	13 — 14	10
3	8. XI. 1933	26	11,5	nicht gemessen	nicht gemessen	—	—
			Kaninchen.				
1	5. X. 1933	82	nicht nachgemessen	nicht nachgemessen			10

aufgenommen. Der ursprüngliche Calciumgehalt ist mit etwa 4 bis 5 mg% anzunehmen. Da er durch Kochsalzlösung, wie wir sahen, sich nicht auswaschen läßt, bleibt er im folgenden außer Betracht. Nach Abgießen der calciumhaltigen Lösung wurde der Muskelbrei dreimal nacheinander je $^1/_4$ Stunde mit jedesmal frischer, reiner Kochsalzlösung angesetzt, und

Tabelle 6b.

Calciumabgabe des mit Calcium angereicherten koagulierten Muskels.

Versuch	Datum	Ca-Aufnahme des koagulierten Muskels in mg%	Ca-Abgabe beim ersten Waschen in mg%	Ca-Abgabe beim zweiten Waschen in mg%	Ca-Abgabe beim dritten Waschen	Ausgerechneter Ca-Rest bezogen auf frischen Muskel in mg%	Tatsächlicher Ca-Rest bezogen auf frischen Muskel in mg%
1	6. XI. 1933	22	8,62	nicht gemessen	nicht gemessen		
2	8. XI. 1933	18	10,5				
3	10. XI. 1933	23	10,5	3,5	0	9	nicht nachgeprüft
4	27. XI. 1933	20	7,5	3,0	0	9,5	9,08

zwar mit zehnmal soviel ccm als dem Muskelgewicht in g entsprach. Die erste Waschflüssigkeit enthielt 1,23 mg% Ca, der Muskelbrei hatte also, bezogen auf sein Gewicht, 12,3 mg% Ca wieder abgegeben und behielt noch 13,7 mg% Ca. Die zweite Waschflüssigkeit enthielt 0,66 mg% Ca; der Muskelbrei hatte also von den 13,7 mg% erneut 6,6 mg% abgegeben und 7,1 mg% behalten. In der dritten Waschflüssigkeit fanden sich nur noch 0,2 mg% Ca. Der Muskelbrei hatte also 2 mg% abgegeben und behielt von den ursprünglich aufgenommenen 26 mg% nur noch 5,1 mg%, außer den 4—5 mg% des ursprünglichen Calciumgehaltes. Die Analyse des ausgewaschenen, getrockneten und veraschten Muskelbreies ergab einen Gehalt von 10 mg%.

Es erhebt sich die Frage, ob die gefundene Aufnahme von Ca aus einer Ca-haltigen Lösung eine Funktion nur der lebenden Zelle sei. Zu ihrer Entscheidung wurde fein zerschnittener Muskelbrei in physiologischer Koch salzlösung aufgeschwemmt und durch 10 Minuten langes Erhitzen im siedenden Wasserbad koaguliert. Dabei ging die Gesamtmenge der Phosphate quantitativ in die Lösung, zugleich aber auch das präformierte und durch Kochsalz bei gewöhnlicher Temperatur nicht auswaschbare Calcium. Letzteres geht aus Tabelle 7 hervor. In der Tat entspricht die im Filtrat des Koagulums aufgefundene Ca-Menge dem üblichen Normalwert des Muskelcalciums.

Wenn man nunmehr das Muskelkoagulum nach Abgießen der Kochsalzlösung mit einer calciumhaltigen Lösung ansetzt, so findet man genau die gleiche Calciumaufnahmefähigkeit wie beim frischen Muskel. Tabelle 8 gibt dafür den Beweis. Aber auch das Verhalten beim Auswaschen ist

Tabelle 7. Calciumabgabe beim Koagulieren des Muskels.

Versuch	Datum	Ca-Abgabe bezogen auf frischen Muskel in mg%	Menge des verarbeiteten frischen Muskels in g	Koagulationszeit in Min.
1	6. XI. 1933	3,25	2,4	10
2	8. XI. 1933	2,5	2,81	10
3	15. XI. 1933	4,25	2,52	10
4	18. XI. 1933	4,66	3,52	10
		Kaninchen.		
1	13. XI. 1933	5,02	5,83	10

genau das gleiche, wie für den frischen Muskelbrei, und auch in diesem Falle bleiben etwa 9—10 mg% Ca nach dreimaligem Auswaschen gebunden (Tabelle 6b).

1. Besprechung der Ergebnisse.

Es soll versucht werden, aus den Befunden Anhaltspunkte zu gewinnen für die Kenntnis der Bindungsart und der Bedeutung des Ca im Muskel. Unsere Versuche haben ergeben, daß Calcium in erheblichem Maße vom Muskelbrei aufgenommen wird. Daß die Phosphate dabei keine Rolle spielen, ging daraus hervor, daß auch phosphatfrei gewaschener Muskelbrei genau die gleiche Menge Ca aufnimmt wie phosphathaltiger. Die zahlenmäßigen Beziehungen zwischen Menge des aufgenommenen Calciums und der Konzentration des Calciums in der Lösung sprechen gegen eine einfache Diffusion und für das Vorliegen einer Adsorption. Diese Adsorption ist indessen nur eine lockere, da der größte Teil des aufgenommenen Calciums durch einfaches Auswaschen mit calciumfreier Kochsalzlösung wieder abgegeben wird. Ein Rest von einigen Prozent Ca bleibt von der aufgenommenen Gesamtmenge schließlich noch im Muskel zurück, zusammen

Tabelle 8.
Calciumaufnahme des frischen und des koagulierten Muskels.

Versuch	Datum	Ca-Gehalt der Lösung vor Berührung mit dem Muskelbrei in mg%	Ca-Gehalt der Lösung nach der Berührung mit dem Muskelbrei in mg%	Ca-Aufnahme des Muskels bezogen auf frischen Muskel in mg%	Zustand des Muskels	Menge des verarbeiteten Muskels (frisch) in g
1	15. IX. 1933	30,2	24,2	60	frisch	2,09
2	15. IX. 1933	30,2	24,6	56	koaguliert	2,52
3	6. XI. 1933	9,1	6,9	22	frisch	2,36
4	6. XI. 1933	9,1	6,9	22	koaguliert	2,49
5	10. XI. 1933	9,0	6,4	26	frisch	2,05
6	10. XI. 1933	9,0	6,7	23	koaguliert	2,01
7	27. XI. 1933	8,4	6,2	22	frisch	1,59
8	27. XI. 1933	8,4	6,4	20	koaguliert	2,92

mit dem ursprünglich im Muskel vorhandenen. Die Summe beträgt etwa 10 mg%. Wir vermuten, daß es sich bei diesen Calciumresten um chemisch gebundenes Calcium handelt und daß die Carboxylgruppen des Eiweißes die Calciumbindung ermöglichen. Auch der koagulierte Muskel nimmt Calcium auf und gibt das aufgenommene ab in denselben Mengen wie der frische. Auch hier bleiben nach dem Auswaschen etwa 10 mg% gebunden.

Es ist natürlich von vornherein fraglich, ob die Reagenzglasversuche am Muskelbrei sich für die biologischen Vorgänge auswerten lassen. Tatsächlich scheint ja die von uns beobachtete Calciumadsorption an Muskelgewebe normalerweise nicht verwirklicht zu sein, was schon daraus hervorgeht, daß das ursprünglich im Muskel vorhandene Calcium sich mit physiologischer Kochsalzlösung nicht auswaschen läßt und erst beim Koagulieren des Muskels frei wird.

Gerade im Hinblick hierauf erscheint aber unsere Ausgangsbeobachtung bemerkenswert, wonach unter der Wirkung ermüdender Arbeit ein Teil des wahrscheinlich an Eiweiß gebundenen Muskelcalciums in ultrafiltrierbare Form übergeführt, gleichsam mobilisiert wird. Welche Bedeutung diesem Vorgang zukommt und wie er zu erklären ist, dafür ergaben sich vorderhand noch keine Anhaltspunkte.

2. Wirkung von Pharmaka auf die Calciumverbindung im Muskel.

Da nach Bomskow und Falek[16] Injektion von Nicotin, Strychnin und Coffein bei Tieren das Blutcalcium beeinflußt, und zwar, wie sie glauben, auf dem Umweg über eine Adrenalinausschüttung, so haben wir zuerst die Wirkung von Adrenalin auf Menge und Bindungsart des Calciums im Rattenmuskel untersucht.

Eine Ratte erhielt 3 Spritzen im Abstande von je $^1/_4$ Stunde zu je 0,2 ccm Adrenalin 1 : 1000. Das Tier wurde getötet, nachdem deutlich verlangsamte Atmung eingetreten war und das Tier an allen Gliedern zitterte. Die Bestimmungen ergaben keine Veränderungen des Gesamt-Calcium im Muskel. Auch konnte eine Veränderung der Zustandsform des Calciums nicht gefunden werden. Das Gesamt-Calcium im Serum war gleich dem der normalen Ratte. Daraufhin wurde ein Reagenzglasversuch ausgeführt, indem dem Muskelbrei eine adrenalinhaltige (1 : 100000) Kochsalzlösung zugesetzt wurde. Auch dabei konnte keine Änderung der Zustandsform des Calciums entdeckt werden. Ferner wurde noch untersucht, ob die Calciumaufnahme des Muskels durch die Gegenwart von Adrenalin (1 : 100000) verändert wird, d. h. zu einer 10 mg% und einer 54 mg% Ca enthaltenden Na Cl-Lösung wurde Adrenalin (1 : 100000) zugesetzt. Da hinein wurde der fein zerschnittene Rattenmuskel gebracht. Die Ca-Aufnahme des Muskels zeigte dieselben Werte wie die Ca-Aufnahme des Muskels aus einer 10 mg% und 54 mg% Ca-haltigen Lösung ohne Adrenalingehalt. Unterschiede gegenüber der Ca-Aufnahme unter den üblichen Bedingungen konnten also nicht beobachtet werden.

Als zweites Pharmakon wurde das Coffein in seiner Beziehung zum Muskel-Ca untersucht. Die Versuchsanordnung war ähnlich wie in den Adrenalinversuchen. Dem fein zerschnittenen Rattenmuskel wurde eine coffeinhaltige (1 : 10000) 0,9%ige

[16] Bomskow u. Falek: Z. f. d. ges. exper. Med. **87**, 662 (1933).

Kochsalzlösung zugesetzt. Die Zustandsform des Calciums blieb unverändert. Auch konnte eine Vermehrung oder Verminderung der Ca-Aufnahme im Muskel in Gegenwart von Coffein nicht bemerkt werden.

Dieselben Versuche mit Guadinin-Hydrochlorid in einer Lösung von 1 : 1000 ergaben kein Resultat.

Daß Kaliumsalze keine Rolle für die Ca-Aufnahme spielen, ist bereits von Abderhalden und Gellhorn festgestellt worden und konnte durch eigene Versuche bestätigt werden.

Zusammenfassung.

Die Ergebnisse der Arbeit lassen sich in folgenden Sätzen zusammenfassen.

1. Im Muskel der normalen Ratte ist mikroanalytisch kein ultrafiltrables Ca zu finden.

2. Nach 5—6stündiger Arbeit konnte ultrafiltrables Ca im Warmblütermuskel festgestellt werden.

3. Die Ca-Aufnahme des fein zerschnittenen Warmblütermuskels aus einer Ca-haltigen Lösung beruht zum größten Teile auf lockerer adsorptiver, zum kleinen Teile auf fester, wahrscheinlich chemischer Bindung an die Eiweißkörper des Muskels.

4. Das Verhalten des Calciums im Muskel läßt schließen, daß das normalerweise im Muskel vorhandene Calcium ebenfalls chemisch an Eiweiß gebunden ist.

5. Weder der Ca-Gehalt der Muskeln noch ihre Aufnahmefähigkeit für Calcium ließen sich im Reagensglasversuch durch Zusatz von Adrenalin, Coffein und Guanidin oder durch Kaliumsalze beeinflussen. Auch nach Adrenalininjektion am ganzen Tier (Ratte) wurde der Ca-Gehalt der Muskeln nicht verändert.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, zum Schluß Herrn Professor Dr. Riesser für seine Anregung und seinen stets bereiten Rat meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Lebenslauf

Ich bin am 26. August 1908 als Tochter des Studienrates Professor Gustav Eisenreich und seiner Ehefrau Johanna, geb. Hoffmann, in Kattowitz geboren. Von Ostern 1914 bis Ostern 1915 besuchte ich die Mädchen-Mittelschule in Kattowitz. Von Ostern 1915 bis Sommer 1925 ging ich auf das Städtische Oberlyzeum bzw. die deutsche Minderheitsschule in Kattowitz. Im Sommer 1925 zogen meine Eltern nach Gleiwitz, und von da ab besuchte ich das Städtische Oberlyzeum in Gleiwitz und machte dort im Februar 1928 mein Abitur. Im Frühjahr 1929 begann ich mein Medizin-Studium in Breslau. Das Wintersemester 1929/30 und das Sommersemester 1930 verbrachte ich in Wien. Die beiden folgenden Semester studierte ich in Breslau und machte im November 1931 mein Physikum. Die klinischen Semester verbrachte ich, mit Ausnahme des 7. Semesters in Innsbruck, an der Universität in Breslau. Am 27. Januar 1934 heiratete ich den kommissarischen Oberarzt an der Breslauer Universitäts-Nervenklinik, Dr. Günther Weise. Ich beabsichtige, im Wintersemester 1934/35 mein medizinisches Staatsexamen zu machen.

Else Weise, geb. **Eisenreich.**

Breslau, den 11. September 1934.

Printed in Germany